

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

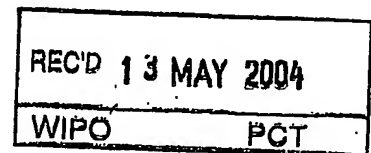
23. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   9 月 2 9 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 3 7 4 2 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 3 7 4 2 6 ]



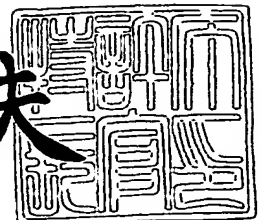
出 願 人            明 治 乳 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   4 月 2 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P04381509  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 広島県福山市学園町 1 番地  
    【氏名】 日比野 俐  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 1 0 号 明治乳業株式会社内  
    【氏名】 山田 昌司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県小田原市成田 5 4 0 番地 明治乳業株式会社内  
    【氏名】 山地 健人  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 1 0 号 明治乳業株式会社内  
    【氏名】 鈴木 啓仁  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000006138  
    【氏名又は名称】 明治乳業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 110000084  
    【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所  
    【代表者】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100068700  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 有賀 三幸  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100077562  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高野 登志雄  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100096736  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100089048  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 浅野 康隆  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100101317  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 的場 ひろみ  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100117156  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 村田 正樹  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100111028  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

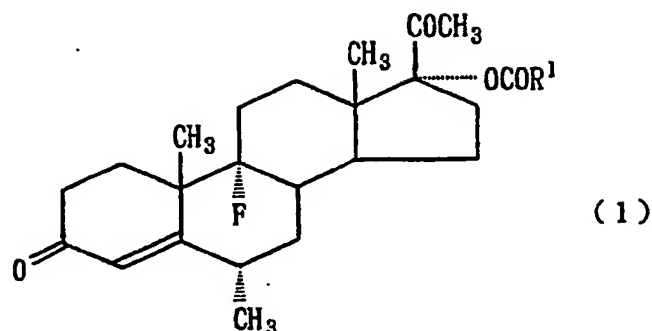
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



(式中、 $R^1$ は炭素数1～23のアルキル基を示す)  
で表されるプロゲステロン誘導体を有効成分とすることを特徴とする加齢黄斑変性治療剤。

【請求項 2】

プロゲステロン誘導体が、酢酸 9 $\alpha$ -フルオロメドロキシプロゲステロンである請求項 1 記載の加齢黄斑変性治療剤。

【請求項 3】

加齢黄斑変性治療剤が、点眼剤、テノン注入剤、眼底注入剤又は軟膏である請求項 1 又は 2 記載の加齢黄斑変性治療剤。

## 【書類名】明細書

## 【発明の名称】加齢黄斑変性治療剤

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、加齢黄斑変性治療剤に関する。

## 【背景技術】

【0002】

加齢黄斑変性は、50歳以上の人に多く発症し、日本人に比べ光刺激に弱い欧米人では失明原因の第一位となっている原因不明の目の難病であり、その患者数は一千万人以上といわれている。また、生活様式の欧米化、TVやパソコンの普及により目に光刺激を受ける機会が多くなったこと、平均寿命が延びたこと等により日本でも発症件数が増加している。この加齢黄斑変性は、網膜色素上皮細胞の異常な老化により黄斑部が変性して、視野の中心部分がぼけたり、歪んで見えたり、中心が見えなくなったり、暗くなる等の症状を示す。

加齢黄斑変性には、萎縮型と滲出型がある。萎縮型は、黄斑部が損傷を受けて萎縮したものであるが、自覚症状がないため特に治療を必要とはしない。滲出型は老廃物の刺激で血管新生が起き網膜が変形したもので、網膜色素上皮剥離、脈絡膜血管の新生、網膜下出血が起こり視力喪失に繋がるため治療が必要とされる。その治療法は、レーザー光凝固、脈絡膜新生血管除去術、黄斑移動術等の外科的療法と低線放射線療法、光力学療法、経瞳孔的温熱療法等の暫定的療法である。一方、薬剤による治療法として、出血の予防のために止血剤を用いたり、網膜に栄養を与えるためにビタミン薬を用いることが行われているが、これらは対症療法にすぎず、有効な療法とはいえない。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、加齢黄斑変性に直接作用する医薬を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

【0004】

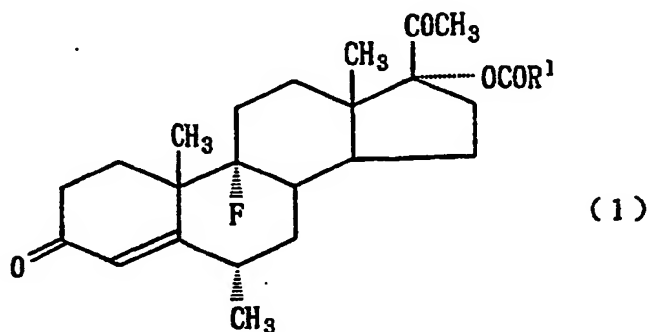
本発明者は、加齢黄斑変性の治療に効果のある薬剤を種々探索したところ、今般、後述の一般式(1)で表されるプロゲステロン誘導体が、網膜機能に影響を与えずに、優れた脈絡膜血管新生抑制作用を有し、加齢黄斑変性症状の軽減、治療効果に優れることを見出し、本発明を完成した。

【0005】

すなわち、本発明は、一般式(1)

【0006】

【化1】



【0007】

(式中、R<sup>1</sup>は炭素数1～23の炭化水素基を示す)

で表されるプロゲステロン誘導体を有効成分とすることを特徴とする加齢黄斑変性治療剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0008】

本発明の加齢黄斑変性治療剤は、脈絡膜血管新生抑制効果に優れ、網膜の黄斑部が変性することに由来する、視野の中心部分がぼけたり、歪んで見えたりする等の加齢黄斑変性症状を軽減、治療する効果に優れ、特に滲出型加齢黄斑変性治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

一般式(1)で表されるプロゲステロン誘導体は、WO95/26974号公報に記載されており、血管新生阻害作用を有し、悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、リウマチ等の治療剤として有用であることが知られているが、加齢黄斑変性治療効果を有することは知られていない。

【0010】

一般式(1)中の炭化水素基 $R^1$ としては、炭素数1~23の直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基又はアルケニル基が挙げられる。このうち炭素数1~17のアルキル基が好ましい。より好ましくは、 $R^1$ がメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘプチル基等の炭素数1~7のアルキル基が挙げられ、特に、 $R^1$ がメチル基である酢酸9 $\alpha$ -フルオロメドロキシプロゲステロン(9 $\alpha$ -fluoromedroxyprogesterone acetate:以下、FMPAと記載することがある)が好ましい。

一般式(1)で表されるプロゲステロン誘導体は、WO95/26974号公報に記載の方法で製造される。

【0011】

一般式(1)で表されるプロゲステロン誘導体は、後記実施例に示すように、加齢黄斑変性の原因とされる脈絡膜血管新生を強く抑制し、網膜の黄斑部の変性を抑制することにより加齢黄斑変性、特に滲出型加齢黄斑変性治療剤として有用である。

【0012】

本発明の加齢黄斑変性治療剤は、有効成分である一般式(1)で表されるプロゲステロン誘導体の他に、通常用いられる医薬用担体を配合して常法により製造される。

医薬用担体としては、水性又は非水性溶剤、溶解補助剤、安定剤、保存剤、界面活性剤、無痛化剤、緩衝剤、懸濁剤、粘稠剤等が挙げられる。

本発明の加齢黄斑変性治療剤の剤型は、液体、軟膏とするのが好ましい。

【0013】

本発明の加齢黄斑変性治療剤は、点眼剤、テノン注入剤、眼底注入剤等の眼科治療剤として許容される形態とするのが好ましい。

点眼液とする場合には、眼痛を起こさない範囲で、必要に応じて、医薬上許容される他の成分を配合することができ、例えば、イブシロンアミノカプロン酸、グリチルリチン酸二カリウム、ジクロフェナクナトリウム、プラノプロフェン等の抗炎症剤；塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリン、塩酸ナファゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン等の血管収縮剤；クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン等の抗アレルギー剤；マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤；塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、クロロブタノール等の防腐剤；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート等の界面活性剤；塩酸ピリドキシン、リン酸リボフラビン、シアノコバラミン、パンテノール、酢酸トコフェノール、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム等のビタミン類；コンドロイチン硫酸ナトリウム、L-アスパラギン酸カリウム、アミノエチルスルホン酸等のアミノ酸類；塩化ナトリウム、塩化カリウム等の無機塩類等が挙げられる。

【0014】

製剤のpHは、塩酸、リン酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の

pH調整剤で適宜調整される。

#### 【0015】

本発明の加齢黄斑変性治療剤の投与量は、患者の症状、年齢、体重等により0.01～300mgを1～5回に分けて投与するのが、加齢黄斑変性の治療効果の点から好ましい。

#### 【実施例】

##### 【0016】

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 【0017】

#### 実施例1

FMPAの結膜下投与による脈絡膜血管新生抑制効果を、レーザー誘発ラット脈絡膜血管新生(Choroidal Neovascularization:以下、CNVと記載することがある)モデルを用いて測定した。

##### 【0018】

#### (1) ラットCNVモデルの作製

ラット(Brown Norway系統、8週齢、♂)を全身麻酔し、市販点眼液(ミドリンP(登録商標)、参天製薬(株)製)を一滴点眼し散瞳させた後、クリプトンレーザー光凝固装置(MC-7000L、ニデック社製)により光凝固を行った。光凝固は、焦点を網膜深層にあわせ、太い網膜血管を避けて散在性に8ヶ所実施した(凝固条件:スポットサイズ100 $\mu$ m、出力100mW、凝固時間0.1秒)。光凝固は両眼とも施術した。光凝固した後、眼底撮影を行ってレーザー照射部位を確認し、14日間飼育してラットCNVモデルを作製した。

##### 【0019】

#### (2) 被験薬剤の投与

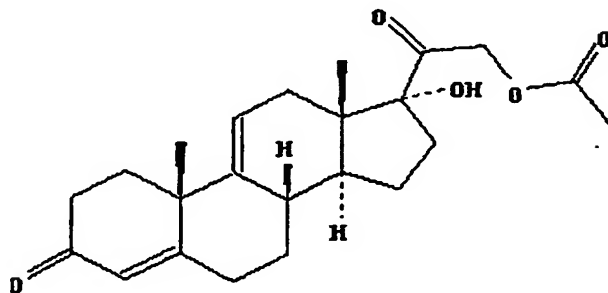
光凝固後、1回、30ゲージ針をつけたマイクロシリンジで眼球の上部結膜に基剤に被験薬剤を溶解した液を50 $\mu$ L/eye投与した。各被験薬剤は4匹のラットに投与した。なお、基剤として、0.4重量% Tween 80及び2.6重量%濃グリセリンを含有する水溶液を用いた。

薬剤投与は、基剤群(群1)、FMPA1000 $\mu$ g/eye投与群(群2)、FMPA3000 $\mu$ g/eye投与群(群3)及び比較薬剤(AL3789、Alcon社製)1000 $\mu$ g/eye投与群(群4)の4群について行った。

比較薬剤として用いたAL3789は、次の構造式を持つステロイド系化合物である。

##### 【0020】

#### 【化2】



##### 【0021】

#### (3) 評価方法

光凝固14日後に10重量%フルオレセイン0.1mLを尾静脈から注入して、蛍光眼底造影装置(Pro III、興和(株)製)を用いて撮影を行い、CNVの有無を観察した。この際、眼球に白濁が認められたものは、CNVの有無の判定から除外した。CNVの有無の判定は、照射部位に蛍光漏出が観察されなかった場合は陰性、蛍光漏出が観察された

場合は陽性とした。各眼球の全照射部位数(8ヶ所)に対する陽性の照射部位数の割合を算出し、基剤群(群1)のCNV発現割合を100としたときの各投与群のCNV発現比率を算出しCNV発現率(%)とした。なお、軽度過蛍光を示すものは2スポットの発生で1カウントの陽性とした。

#### 【0022】

##### (4) 統計処理

CNV発現率は、平均値 $\pm$ S. E. で表示し、基剤群(群1)と各FMPA群(群2、3)との間では分散分析後Dunnett多重比較検定、基剤群と比較薬剤群(群4)との間及びFMPA群(群2)と比較薬剤群との間はt検定を行った。有意水準はいずれも両側5%とした。

#### 【0023】

結果を図1に示す。

本発明の加齢黄斑変性治療剤であるFMPA投与群は、用量依存的なCNV抑制作用を有し、1000  $\mu$ g/eye投与群(群2)及び3000  $\mu$ g/eye投与群(群3)は、基剤群に対し62.2 $\pm$ 6.7%、48.9 $\pm$ 6.5%のCNV発現率であって、いずれも統計的に有意(P<0.01 有意)なCNV抑制作用を示した。

#### 【0024】

##### 実施例2

実施例1の測定終了後、加齢黄斑変性治療剤の網膜機能に及ぼす影響を網膜電位図(ERG)で測定した。

#### 【0025】

##### 測定方法

実施例1の測定が終了したラットを、暗室にて1時間以上飼育して暗順応を施した。なお、以下の操作は暗室において赤色光下で行った。ラットを全身麻酔し、実施例1と同様に点眼液を点眼し散瞳させた。麻酔下のラットにペノキシール(登録商標)(参天製薬(株)製)0.4重量%を一滴点眼した後、測定台に固定し、ラットの尾に接地電極(針電極)を、鼻に不関電極を(針電極)をそれぞれ取り付け付けた。ラットの目にLED電極を装着後、赤色光を消灯した。オシロスコープ上で記録コンディションを確認後、ERGを記録した(光刺激時間150ミリ秒、発光輝度3000 cd/m<sup>2</sup>(500  $\mu$ W))。

#### 【0026】

得られた波形からa及びb波振幅をERG測定装置(NEC SYNAX ER1100、NEC製)を用いて測定し、ERG a波振幅に対するERG b波振幅の割合(b/a比)を算出し、実施例1と同等に統計的処理した。

#### 【0027】

結果を図2に示す。

本発明の加齢黄斑変性治療薬を投与しても、b/a比に変化は認められず網膜機能に対し影響がなかった。

#### 【0028】

##### 実施例3

次の組成の点眼剤を製造した。

組成:	FMPA	0.05重量%
	塩化ナトリウム	0.08
	リン酸二水素ナトリウム	0.001
	塩化ベンザルコニウム	0.0001
	精製水	全100

#### 【図面の簡単な説明】

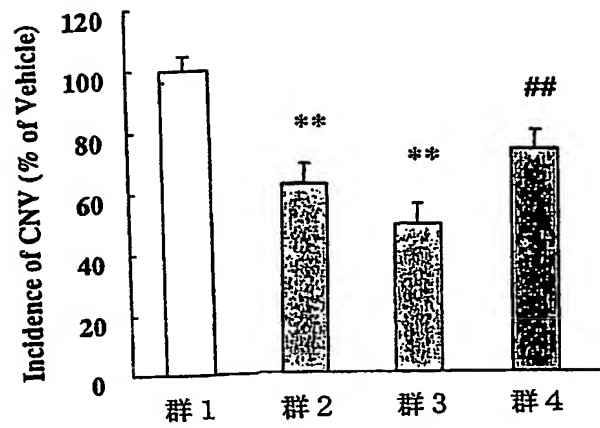
#### 【0029】

【図1】FMPA投与によるラットのCNV発現抑制効果を示す図である。

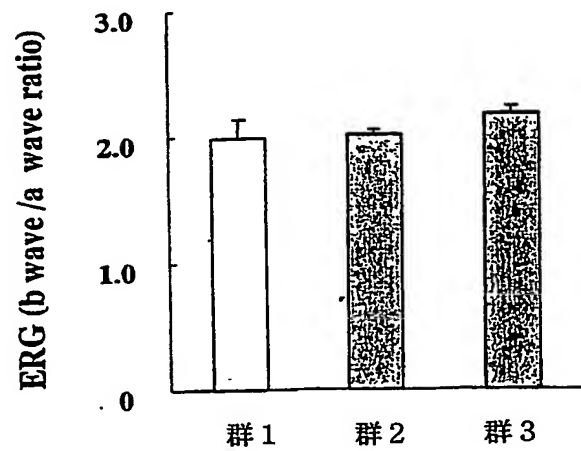
【図2】FMPA投与によるERG a及びb波の振幅比b/aに与える変化を示す図である。



【書類名】 図面  
【図 1】



【図 2】



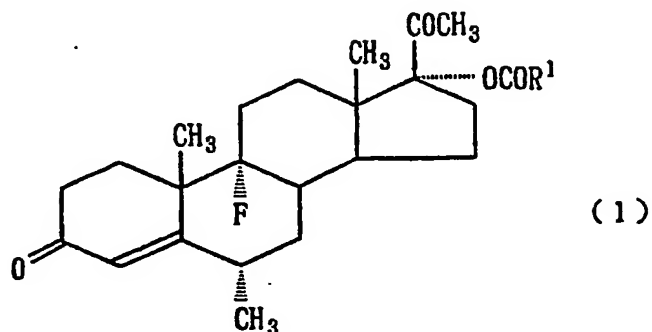
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 加齢黄斑変性に対する優れた治療効果を有する医薬の提供。

【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数1～23のアルキル基を示す)  
で表されるプロゲステロン誘導体を有効成分とすることを特徴とする加齢黄斑変性治療剤

。【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 3 7 4 2 6
受付番号	5 0 3 0 1 6 0 5 4 5 8
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 5 年 9 月 3 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 9月29日

特願 2003-337426

出願人履歴情報

識別番号

[000006138]

1. 変更年月日

2001年10月 2日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都江東区新砂1丁目2番10号

氏 名

明治乳業株式会社